

**DNA METHYLATION PROFILING IN THAI OVARIAN CANCER  
PATIENTS**



**YANISA RATTANAPAN**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
(CLINICAL PATHOLOGY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY**

**2017**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

**DNA METHYLATION PROFILING IN THAI OVARIAN CANCER PATIENTS**

YANISA RATTANAPAN 5836439 RACP/M

M.Sc. (CLINICAL PATHOLOGY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: TAKOL CHAREONSIRISUTHIGUL, M.D. Ph.D., BUDSABA RERKAMNUAYCHOKE, D.M.Sc., ANNA WONGKULARB, Ph.D.

**ABSTRACT**

Ovarian cancer is the deadliest cancer of the female reproductive system, and the incidence is the seventh most common cancer in women worldwide. It is the sixth most common cancer and the second gynecologic cancer in Thai women. Ovarian cancer possibly caused by DNA methylation that is the best-known epigenetic mechanism associated with gene expression. The purpose of this study is to determine DNA methylation profiling in Thai ovarian cancer patients and correlate the DNA methylation changes with aggressive phenotype and prognostic impact. Twenty-six fresh ovarian tissue samples from twelve serous epithelial ovarian cancer (EOC), six non-serous EOC and eight benign tissues were identified for DNA promoter methylation status using methylation microarray. Subsequently, validation of the microarray results was obtained by using bisulfite pyrosequencing. In this study, three promoter methylated genes were demonstrated to involved in EOC; (i) *EGFL7* hypermethylation in serous EOC, (ii) *RASSF1* hypermethylation in non-serous EOC and (iii) *RUNX3* hypomethylation in non-serous EOC. Detection of the DNA methylation signatures may be useful as a biomarker in ovarian cancer initiation and progression that may be suitable for screening, diagnostic and prognostic prediction in ovarian cancer patients with EOC.

**KEY WORDS: OVARIAN CANCER/ DNA METHYLATION/ METHYLATION MICROARRAY/ BISULFITE PYROSEQUENCING**

117 pages

การศึกษารูปแบบของกระบวนการดีเอ็นเอเมทิลเลชันในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชาวไทย

DNA METHYLATION PROFILING IN THAI OVARIAN CANCER PATIENTS

ญาณิสรา รัตนพันธ์ 5836439 RACP/M

วท.ม. (พยาธิวิทยาคลินิก)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: ถกล เจริญศิริสุทธีกุล, M.D. Ph.D., บุญบา ฤกษ์อำนายโชค, D.M.Sc., แอนนา วงษ์กุลหลาบ, Ph.D.

#### บทคัดย่อ

มะเร็งรังไข่เป็นมะเร็งที่มีความรุนแรงและเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตของโรคมะเร็งในระบบสืบพันธุ์เพศหญิงอุบัติการณ์ของโรคพบเป็นอันดับที่ 7 ของสตรีทั่วโลก มะเร็งรังไข่พบเป็นมะเร็งอันดับที่ 6 ของมะเร็งทั้งหมดและเป็นมะเร็งทางนรีเวชอันดับที่สองในสตรีไทย มะเร็งรังไข่อาจเกิดได้จากกระบวนการดีเอ็นเอเมทิลเลชันซึ่งเป็นกลไกหนึ่งที่อยู่จกกันดีในกระบวนการควบคุมเหนือพันธุกรรมหรือที่เรียกว่าอีพีเจเนติกส์ที่เกี่ยวข้องกับการแสดงออกของยีน วัตถุประสงค์ของวิทยานิพนธ์นี้เพื่อศึกษารูปแบบของกระบวนการดีเอ็นเอเมทิลเลชันในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชาวไทยและเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของกระบวนการดีเอ็นเอเมทิลเลชันกับความรุนแรงของโรคและการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ โดยทำการศึกษาในตัวอย่างเนื้อเยื่อสดจากมะเร็งรังไข่ จำนวน 26 ตัวอย่าง โดยแบ่งเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวซีสจำนวน 12 ตัวอย่าง มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวอื่นๆ จำนวน 6 ตัวอย่าง และเนื้องอกรังไข่จำนวน 8 ตัวอย่าง มีการนำวิธีเมทิลเลชันไมโครอะเรย์มาใช้ในการค้นหารูปแบบของกระบวนการดีเอ็นเอเมทิลเลชัน และตรวจสอบผลโดยวิธีไบซัลไฟต์ไพโรซีควอนซิง ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า มีเมทิลเลชันยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งรังไข่จำนวน 3 ยีน ได้แก่ (1) *EGFL7* ทำให้เกิดไฮเปอร์เมทิลเลชันในมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวซีส (2) *RASSF1* ทำให้เกิดไฮเปอร์เมทิลเลชันในมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวอื่นๆ และ (3) *RUNX3* ทำให้เกิดไฮโปเมทิลเลชันในมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวอื่นๆ จากการตรวจหารูปแบบของกระบวนการดีเอ็นเอเมทิลเลชันอาจนำไปใช้ประโยชน์เป็นตัวบ่งชี้ในการเกิดโรคมะเร็งรังไข่ การพัฒนาชีวหน้าของโรค และอาจใช้สำหรับการตรวจคัดกรองวินิจฉัย และการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวต่อไปในอนาคต